

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 810 665

⑫ N° d'enregistrement national :

00 07924

⑮ Int Cl<sup>7</sup> : C 07 C 211/46, C 07 D 231/12

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑲ Date de dépôt : 21.06.00.

⑳ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 28.12.01 Bulletin 01/52.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : RHODIA CHIMIE — FR.

⑦② Inventeur(s) : SAINT JALMES LAURENT et SCHA-  
NEN VINCENT.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : RHODIA SERVICES.

⑤④ CHLORATION EN ORTHO D'UN FLUORURE DE N-ARYLCARBAMOYLE DANS UN MILIEU FLUORHYDRIQUE.

⑤⑦ La présente invention a pour objet un procédé de chlo-  
ration sur le noyau d'un fluorure de N-arylcarbamoyle com-  
portant au moins un atome de carbone d'hybridation  $sp^3$  à  
la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor.

Ce procédé est caractérisé par le fait qu'il comporte une  
étape de chloration étant réalisée dans un milieu fluorhydri-  
que susceptible d'échanger le chlore et le fluor en position  
benzylique.

Application à la synthèse de composés organofluorés  
et/ou chlorés.

FR 2 810 665 - A1



**CHLORATION EN ORTHO D'UN FLUORURE DE N ARYLCARBAMOYLE**  
**DANS UN MILIEU FLUORHYDRIQUE**

5

La présente invention vise un procédé de synthèse permettant l'accès à une aniline chlorée sur le noyau et comportant au moins un atome de carbone d'hybridation  $sp^3$ , à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor. Il vise plus particulièrement l'étape de chloration dans un milieu fluorhydrique d'un  
10 N-arylfluorure de carbamoyl précurseur de ladite aniline chlorée.

Les molécules fluorées jouent un rôle grandissant dans la pharmacie et dans l'agrochimie. La synthèse des dérivés fluorés est souvent délicate car les réactions de fluoration directe sont le plus souvent trop violentes et trop sélectives pour que l'on puisse les mettre en œuvre. Aussi, la synthèse des  
15 dérivés fluorés met souvent en œuvre l'échange de divers substituants avec le fluor, et notamment les échanges d'halogènes plus lourds avec le fluor. Ainsi pour obtenir un radical fluoré de nature aliphatique (c'est-à-dire de nature  $sp^3$ ), la fluoration comporte dans un premier temps une halogénéation, en général une chloration, puis l'échange des halogènes avec des fluors.

20 Lors de ces opérations, pour protéger la fonction aniline, en général on utilise une acylation par des acides stables dans les conditions opératoires. On peut notamment utiliser les dérivés de l'acide carbonique (phosgène, ...) qui donnent des isocyanates ou des dérivés de l'acide carbamique, et notamment les halogénures, et plus particulièrement les fluorures de carbamoyl. Compte  
25 tenu de leur propension à se polycondenser, isocyanate et halogénure de carbamoyl sont difficiles à traiter pour donner avec de bons rendements l'aniline désirée. Il semblerait, en effet, que l'aniline libérée ait souvent tendance à se condenser avec son précurseur isocyanate ou fluorure de carbamoyl.

Le réactif le plus utilisé et le moins cher pour réaliser l'échange est  
30 indéniablement l'acide fluorhydrique en phase liquide.

L'acide fluorhydrique présente diverses propriétés qui sortent de l'ordinaire et rendent les réactions faites au sein d'un milieu fluorhydrique peu prédictibles, et en tous cas différentes des résultats obtenus avec les techniques usuelles.

35 En particulier, d'une part l'acide fluorhydrique liquide est un milieu particulièrement agressif et, d'autre part il constitue un milieu où de nombreuses associations par liaison hydrogène ont lieu ; enfin, l'acide fluorhydrique forme avec les amines, et notamment avec les amines faibles et avec les hétérocycles

aromatiques, des complexes extrêmement stables qu'il est difficile de traiter et pour redonner l'amine libre et l'acide fluorhydrique.

Le plus souvent, une aniline se lie avec quatre molécules d'acide fluorhydrique qu'il sera nécessaire de neutraliser pour libérer l'amine.

5 Cette neutralisation est particulièrement coûteuse et conduit à rejeter des sels de l'acide fluorhydrique dont le rejet est en général sévèrement réglementé.

A ce jour, la chloration des anilines se fait sur l'aniline libre, surtout quand le noyau porteur de la fonction amine est appauvri en électrons par des  
10 groupes électroattracteurs.

L'acide chlorhydrique dégagé par la chloration de l'aniline doit ultérieurement être neutralisé pour relibérer l'amine.

Le problème est particulièrement aigu dans le cas des anilines qui portent sur une chaîne latérale un carbone d'hybridation  $sp^3$  perhalogéné, et  
15 notamment perfluoré.

Au cours de l'étude qui a mené à la présente invention, il a été montré que la phase de libération de l'aniline d'avec son groupe protecteur était particulièrement délicate et que dans le cas des anilines présentant des ortho et/ou ortho' libres, on risquait de nombreuses réactions parasites. Il a été  
20 montré également qu'il était préférable de réaliser l'hydrolyse sur un composé chloré pour éviter les problèmes évoqués ci dessus.

C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de fournir un procédé qui comporte une étape d'échange chlore/fluor en milieu acide fluorhydrique (avec ou sans diluant) et qui permette d'éviter une double  
25 libération de l'aniline une fois d'avec l'acide fluorhydrique et une autre fois d'avec l'acide chlorhydrique.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette une bonne récupération de l'acide fluorhydrique lié aux anilines.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé du type  
30 précédent qui permette une limitation des rejets salins du procédé.

Ces buts et d'autres qui apparaîtront par la suite sont atteints au moyen du procédé de synthèse d'une aniline chlorée sur le noyau et comportant au moins un atome de carbone d'hybridation  $sp^3$  à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor caractérisé par le fait qu'il comporte l'étape de mise en  
35 contact avec un agent chlorant, d'une aniline fluorocarbonylée (c'est-à-dire un N-arylfuorure de carbamoyl) précurseur de l'aniline chlorée, cette réaction étant menée dans un milieu fluorhydrique susceptible d'échanger le chlore et le fluor en position benzylique ou sur un carbone porteur d'un chalcogène, ledit

contact étant mené à une température au moins égale à 50°C, avantageusement à 70°C.

Les chlorations menées à plus basse température ne donnent qu'une monochloration.

5 Par carbone perhalogéné, il faut entendre un carbone de nature  $sp^3$  ne portant pas d'hydrogène et comportant, outre son lien avec l'aryle ou le chalcogène, au plus 2, avantageusement au plus 1, radicaux, tous les autres atomes étant des halogènes ; lesdits radicaux sont avantageusement choisis parmi les groupes électroattracteurs et ce, surtout, quand il y en a 2.

10 La présente invention est particulièrement utile pour les anilines qui portent un groupe électroattracteur en position para de la fonction amine. Ce groupe électroattracteur est avantageusement un groupe électroattracteur par effet inducteur, et notamment les groupes perhalogénés sur le carbone en liaison avec le noyau aromatique de l'aniline.

15 Le milieu fluorhydrique peut être, soit de l'acide fluorhydrique liquide, soit un acide fluorhydrique dilué dans un solvant.

Ce milieu fluorhydrique peut être simplement constitué du substrat, des intermédiaires réactionnels, et/ou de l'amine complexée par plusieurs molécules d'acide fluorhydrique, en général de 2 à 5, le plus souvent 4. En général, le rapport HF/aniline est compris entre 2 et 10, avantageusement entre 4 et 8. Les limites supérieures ne présentent qu'un sens économique.

Les solvants utilisés sont avantageusement des solvants connus pour permettre la chloration ionique (chloration par une espèce du type  $Cl^+$ ).

25 Parmi les solvants utilisables, on peut notamment citer les dérivés fluorés et les dérivés aromatiques chlorés tels que, par exemple, les monochlorobenzènes, dichlorobenzènes, trichlorobenzènes.

Selon la présente invention, il est possible de réaliser une monochloration sur un substrat monochloré en ortho de la fonction aniline ou surtout une dichloration sur une aniline ayant deux positions libres en ortho, la monochloration intervenant en ortho, la dichloration étant essentiellement en ortho-ortho' de la fonction aniline.

30 La chloration est avantageusement menée à des températures supérieures à l'ambiante et donne de bons résultats à une température comprise entre 70°C et 150°C, les résultats les plus satisfaisants sont obtenus entre 90°C et 140°C.

Toutefois, pour obtenir de très bons rendements, il est souhaitable de se placer à une température supérieure ou égale à 100°C (2 chiffres significatifs), de préférence supérieure à 100°C. Pour améliorer encore le rendement et la

sélectivité, il est souhaitable d'introduire le substrat dans une masse réactionnelle (y compris solvant) répondant aux contraintes de température ci-dessus. Lors de la chauffe, pour éviter l'effet défavorable des températures intermédiaires inférieures aux températures préférées, on peut même envisager  
5 le chauffage du substrat, en particulier, et des réactifs en général avant introduction.

En outre, le fait d'introduire le chlore de manière qu'il soit en surstöchiométrie par rapport à la réaction souhaitée constitue un paramètre opératoire améliorant à la fois le rendement et la sélectivité. Cette  
10 surstöchiométrie est avantageusement réalisée pendant la quasi-totalité de la réaction.

Selon un mode avantageux de mise en œuvre de la réaction, le substrat et le chlore sont introduits progressivement et simultanément sur un pied de solvant ou de masse réactionnelle, portés et maintenus à la bonne température.

15 La présence d'acide de Lewis tel que le trifluorure de bore, quoique favorisant la réaction, n'est pas nécessaire. La quantité molaire d'éventuel acide de Lewis est avantageusement comprise entre  $10^{-4}$  et  $10^{-1}$  par rapport au substrat.

Avantageusement la pression à laquelle la réaction est menée est, soit  
20 la pression atmosphérique, soit une pression supérieure à la pression atmosphérique, de préférence autogène.

L'agent chlorant peut être choisi parmi les sources de chlore positif  $[Cl^+]$ , et plus particulièrement parmi les sources de chlore moléculaire éventuellement à l'état naissant comme par exemple le mélange  $H_2O_2/HCl$  qui peut également  
25 apporter directement ou indirectement l'eau nécessaire à l'hydrolyse. L'agent chlorant est avantageusement le chlore, lequel est introduit dans le milieu réactionnel, avantageusement sous la forme d'un gaz. Cette introduction est avantageusement réalisée par le barbotage dans le milieu réactionnel, cette introduction étant de préférence réalisée à un débit au moins égal à celui défini  
30 par celui du substrat, multiplié par la stöchiométrie de la réaction visée (en général double chloration, soit 2 moles de chlore pour 1 mole de substrat).

L'agitation est avantageusement menée de manière qu'il y ait du chlore présent dans l'ensemble du milieu réactionnel, et ce de façon homogène.

L'opération de lyse des fluorures de carbamoyl peut avantageusement  
35 être menée dans le même milieu réactionnel que celui de la chloration. Cette lyse peut intervenir sur le substrat initial ou sur les intermédiaires réactionnels. La chloration lorsqu'elle n'est pas terminée intervient alors sur les anilines issues des fluorures de carbamoyl initiaux ou intermédiaires. La lyse peut

notamment être une hydrolyse, ou plus généralement une solvolysé, en particulier lyse par l'acide fluorhydrique. Lyse et chloration sont avantageusement menées en partie, et même en grande partie dans le même laps de temps.

5 Pour l'hydrolyse on peut utiliser les techniques en elles-mêmes connues (voir supra), mais elle est réalisée en partie, et même en grande partie, en présence de chlore.

L'introduction de l'agent de lyse (avantageusement l'eau) peut être réalisée, au moins partiellement, concomitamment ou après l'introduction de  
10 l'agent chlorant. Lorsque cette introduction est partiellement concomitante avec celle de l'agent chlorant, le début de l'introduction de l'agent chlorant peut intervenir avant ou après celui de l'agent de lyse, excepté dans le cas où l'agent de lyse est l'acide fluorhydrique, lequel est initialement présent.

Il est possible, comme cela a été exposé précédemment, de réaliser la  
15 chloration sur un substrat monochloré en ortho. Ce dérivé monochloré peut être réalisé antérieurement au procédé visé par la présente demande et in situ (c'est-à-dire dans un même milieu fluorhydrique) par chloration à basse température (inférieure ou égale à 50°C, avantageusement à 40°C) du fluorure de carbamoylé non chloré en ortho. On peut se référer à la demande de brevet  
20 français N° 2 547 812.

Parmi les avantages de la présente invention, il convient notamment de citer le gain d'au moins une étape réactionnelle et d'une étape de neutralisation.

On peut également indiquer un rejet de sel significativement moins important et donc un meilleur respect de l'environnement. En effet, en milieu  
25 acide fluorhydrique, l'acide chlorhydrique se dégage et peut servir à la régénération du chlore, soit par le procédé Deacon, soit par électrolyse.

L'acide chlorhydrique, notamment pour les petites installations, peut également servir à régénérer le chlore par action sur un hypochlorite. Toutefois, dans ce cas-là, le rejet de dérivés salins est plus important que dans le cas du  
30 procédé Deacon ou du procédé par électrolyse.

Un autre intérêt de la présente invention est de rendre beaucoup plus facile la libération de l'aniline de ses complexes hydrogénofluorés, permettant ainsi un meilleur recyclage de l'acide fluorhydrique et un gain supplémentaire au niveau des rejets salins.

35 En effet, au cours de l'étude qui a conduit à la présente invention, il a été montré qu'une simple distillation permettait d'éliminer l'acidité liée à l'aniline ainsi appauvrie par la chloration.

Ainsi lorsque la réaction est menée sous pression atmosphérique, l'acide chlorhydrique et l'acide fluorhydrique passe en phase gazeuse à partir de 20°C environ. Dans ces conditions, la libération de l'aniline est quasi-totale par distillation ou tout autre moyen de déplacer par passage en phase vapeur  
5 les acides fluorhydrique et chlorhydrique.

Cette libération peut, bien entendu, être menée sous pression supérieure à la pression atmosphérique, auquel cas la température de libération de l'aniline a lieu à une température plus élevée. Elle peut être menée sous pression réduite, auquel cas la température de libération intervient à une  
10 température inférieure.

Ainsi la chloration des précurseurs des anilines visées par la présente invention permet une libération complète, aisée et non productrice de sels dans des complexes aniline-acide fluorhydrique.

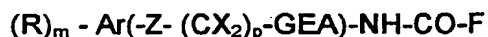
Cette plus grande facilité à libérer l'aniline de ses complexes  
15 fluorhydriques est liée, d'une part, à l'augmentation du point d'ébullition de l'aniline chlorée par rapport à l'aniline non chlorée, et d'autre part, par un amoindrissement de la basicité de l'aniline, ce qui dans ce cas semble affaiblir la liaison fluorhydrique aniline.

Cette libération de l'aniline est également facilitée par la plus grande  
20 stabilité de l'aniline chlorée par rapport à l'aniline de départ avant chloration.

Ces avantages sont particulièrement nets dans le cas du précurseur du "Fipronil" qu'est la paratrifluorométhylaniline (pTFMA) chlorée en ortho-ortho' de la fonction aniline.

En effet, dans les techniques précédentes, la réaction de chloration était  
25 réalisée sur la paratrifluorométhylaniline libérée de son acide fluorhydrique.

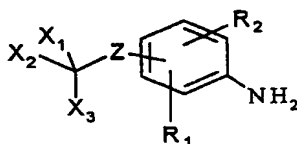
Les substrats bien adaptés à la présente invention sont les substrats répondant à la formule générale suivante :



où :

- 30    ▪ Ar est un noyau aromatique, de préférence homocyclique ;
- les X, semblables ou différents, représentent un fluor ou un radical de formule  $C_nF_{2n+1}$  avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2 ;
- p représente un entier au plus égal à 2 ;
- GEA représente un groupe hydrocarboné, un groupe électroattracteur dont  
35 les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule  $C_nF_{2n+1}$  avec un entier au plus égal à 8, avantageusement à 5 ;

- le nombre total de carbones de  $-(CX_2)_p$ -GEA est avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.
- m est 0 ou un entier choisi dans l'intervalle fermé (c'est-à-dire comprenant les bornes) 1 à 4 ;
- 5 ▫ R est un substituant inerte dans les conditions opératoires, avantageusement choisi parmi les halogènes avantageusement légers (c'est-à-dire chlore et fluor) et les radicaux hydrocarbonés, de préférence alcoyle, aryle, alcoylchalcogényle (tel que alcoyloxy), arylchalcogényle (tel que aryloxy) ;
- Z représente une liaison simple, un atome de chalcogène avantageusement  
10 léger (soufre et oxygène) ;
- en particulier, la partie aniline du substrat peut répondre à la formule :



où :

- Z représente une simple liaison ou un atome de chalcogène, où  $X_1$ ,  $X_2$  et  
15 parfois  $X_3$  représentent des halogènes, semblables et différents, avec la condition qu'au moins deux halogènes soient différents du fluor ;
- $R_1$  et  $R_2$  sont des substituants parmi les halogènes, les alcoyles, les aryles, les nitriles ;
- Le radical  $X_3$  peut être un groupe électroattracteur n'interférant pas avec la  
20 réaction et, notamment, peut être un groupe perfluoré, généralement désigné dans le domaine de la technique Rf.

La présente invention est notamment particulièrement intéressante pour la monochloration et la dichloration des trifluorométhylanilines et, en particulier, pour la mono- et surtout la dichloration de la paratrifluorochloroaniline.

Il est ainsi particulièrement intéressant d'utiliser la méthode qui vient  
25 d'être décrite ci-dessus pour la synthèse de la dichloroortho-ortho'-paratrifluorométhylaniline.

Cette technique ouvre une voie à la synthèse d'un N-phénylpyrazole, dichloré en position ortho-ortho' du pyrazole et portant en position para un  
30 groupe électroattracteur, avantageusement un atome de carbone d'hybridation  $sp^3$  à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor, comportant une étape de chloration d'une aniline selon l'invention. Dans le cas de dichloroparatrifluorométhylaniline, il convient de mentionner qu'elle est, en



particulier, utilisée pour réaliser, par des étapes en elles-mêmes connues, l'insecticide connu sous le nom de Fipronil.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention :

- 5 Exemple 1 : Chloration en milieu acide fluorhydrique du 4-trifluorométhyle-phényl fluorure de carbamoyle :

A partir d'un milieu réactionnel liquide de fluoration de 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate contenant 1 mole de 4-trifluorométhyle-phényl fluorure de carbamoyle et environ 5,5 molécules d'acide fluorhydrique (milieu présent dans  
10 un autoclave fermé), on introduit 2,2 équivalents molaires de chlore (par rapport au 4-trifluorométhyle-phényl fluorure de carbamoyle), c'est-à-dire 2,2 x de moles de chlore qu'il y a de 4-trifluorométhyle-phényl fluorure de carbamoyle, à une température initiale de 30°C. Après introduction du chlore, le milieu réactionnel est chauffé à 90-110°C pendant une durée comprise entre 2 et 3 h.

- 15 Une analyse par chromatographie gazeuse du milieu réactionnel à ce stade d'avancement montre la présence majoritaire de composés aromatiques possédant une fonction fluorure de carbamoyle et/ou isocyanate, dichlorés sur le noyau aromatique (en position 2 et 6 autour de la fonction fluorure de carbamoyle). Des traces de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle-aniline sont  
20 également détectées.

Après refroidissement à température ambiante (20°C), le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange d'eau et de glace (environ 500 ml). Après neutralisation de cette phase aqueuse acide, une extraction par du dichlorométhane (environ 500 ml), suivie d'une élimination du solvant par  
25 distillation, permet d'obtenir 225 g d'une huile dont l'analyse par CPG montre la présence fortement majoritaire de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline.

Exemple 2 : Chloration en milieu acide fluorhydrique du 4-trifluorométhyle-phényl fluorure de carbamoyle en présence d'un solvant organique :

- 30 A partir d'un milieu réactionnel liquide de fluoration de 4-trichlorométhyle-phényl isocyanate contenant 1 mole de 4-trifluorométhyle-phényl fluorure de carbamoyle et environ 5,5 molécules d'acide fluorhydrique (milieu présent dans un autoclave fermé) on introduit entre 300 et 500 ml de trifluorométhyle benzène puis 2,2 équivalents molaires de chlore (par rapport au de 4-trifluorométhyle-  
35 phényl fluorure de carbamoyle), c'est-à-dire 2,2 x de moles de chlore qu'il y a de 4-trifluorométhyle-phényl fluorure de carbamoyle, à une température initiale de 30°C. Après introduction du chlore, le milieu réactionnel est chauffé à 100-110°C pendant une durée comprise entre 30 mn et 1,5 h.

Une analyse par chromatographie gazeuse du milieu réactionnel à ce stade d'avancement montre la présence majoritaire de composés aromatiques possédant une fonction fluorure de carbamoyle et/ou isocyanate, dichlorés sur le noyau aromatique (en position 2 et 6 autour de la fonction fluorure de carbamoyle). Des traces de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline sont également détectées.

Après refroidissement à température ambiante (20°C) le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange d'eau et de glace (environ 500 ml), la phase organique (trifluorométhyle benzène) est éliminée. Après neutralisation de cette phase aqueuse acide, une extraction par du dichlorométhane (environ 500 ml), suivie d'une élimination du solvant par distillation permet d'obtenir 235 g d'une huile dont l'analyse par CPG montre la présence fortement majoritaire de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline.

Exemple 3 : Chloration en milieu acide fluorhydrique du 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle suivie d'une hydrolyse in situ (en milieu acide fluorhydrique) :

A partir d'un milieu réactionnel liquide de fluoration de 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate contenant 1 mole de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle et environ 5,5 molécules d'acide fluorhydrique (milieu présent dans un autoclave fermé) on introduit 2,2 équivalents molaires de chlore (par rapport au de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle), c'est-à-dire 2,2 x de moles de chlore qu'il y a de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle, à une température initiale de 30°C. Après introduction du chlore, le milieu réactionnel est chauffé à 100-110°C pendant une durée comprise entre 30 mn et 1 h. Une analyse par chromatographie gazeuse du milieu réactionnel à ce stade d'avancement montre la présence majoritaire de composés aromatiques possédant une fonction fluorure de carbamoyle et/ou isocyanate, dichlorés sur le noyau aromatique (en position 2 et 6 autour de la fonction fluorure de carbamoyle). Des traces de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline sont également détectées.

1,2 équivalent molaire d'eau est alors additionné à ce milieu réactionnel et la température est maintenue autour de 90°C. Après 1 h à cette température, une analyse d'un aliquot par chromatographie gazeuse ne montre plus que la présence d'aniline trifluorométhylée dichlorée en position 2,6 de la fonction aniline.

Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange d'eau et de glace (environ 500 ml). Une extraction par du dichlorométhane (environ 500 ml), suivie d'une élimination du solvant par distillation, permet d'obtenir 228 g d'une huile

dont l'analyse par CPG montre la présence fortement majoritaire de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline.

**Exemple 4 :** Chloration en milieu acide fluorhydrique du 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle en présence d'eau :

- 5 A partir d'un milieu réactionnel liquide de fluoration de 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate contenant 1 mole de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle et environ 5,5 molécules d'acide fluorhydrique (milieu présent dans un autoclave fermé) on introduit 2,2 équivalents molaires de chlore (par rapport au 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle), c'est-à-dire 2,2 x de
- 10 moles de chlore qu'il y a de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle, à une température initiale de 25-30°C, puis immédiatement après cette introduction de chlore 1,2 équivalent molaire d'eau. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 100°C pendant une durée comprise entre 0,5 et 1 h.

- L'analyse d'un aliquot de ce milieu réactionnel par chromatographie gazeuse ne
- 15 montre plus que la présence d'aniline 4-trifluorométhylée dichlorée en position 2,6 de la fonction aniline.

- Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange d'eau et de glace (environ 500 ml). Une extraction par du dichlorométhane (environ 500 ml), suivie d'une élimination du solvant par distillation, permet d'obtenir 245 g d'une huile
- 20 dont l'analyse par CPG montre la présence fortement majoritaire de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline.

**Exemple 5 :** Essai en continu sous pression contrôlée :

- Sur un pied (c'est-à-dire une masse se trouvant déjà dans le réacteur) de trifluorométhyle benzène (quantité à ajuster pour que l'agitation du réacteur
- 25 mette en mouvement ce solvant), porté à 100-110°C, on introduit progressivement au moyen de 2 tubes plongeurs dont l'orifice est situé à proximité de la turbine d'agitation, d'une part la solution de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle dans environ 5,5 molécules d'acide fluorhydrique et d'autre part le chlore.

- 30 La quantité de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle introduite est de 1 mole.

La quantité de chlore correspond à 2,2 à 2,5 équivalents molaires par rapport au 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle.

- La pression dans le réacteur est maintenue à 15 bars, l'HF étant condensé et
- 35 rétrogradé dans le réacteur, l'acide chlorhydrique étant éliminé du réacteur.

A la fin de l'addition du chlore, le milieu réactionnel est encore agité à 110°C pendant 30 mn. L'analyse d'un aliquot de ce milieu réactionnel montre, par chromatographie en phase gaz, la présence unique de 4-trifluorométhyle-

2,6-dichloro-phényle fluorure de carbamoyle et/ou isocyanate.

Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange d'eau et de glace (environ 500 ml). Une extraction par du dichlorométhane (environ 500 ml), suivie d'une élimination du solvant par distillation, permet d'obtenir 228 g d'une huile dont l'analyse par CPG montre la présence fortement majoritaire de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline.

Exemple 6 : Essai en continu sous pression atmosphérique :

Sur un pied (c'est-à-dire une masse se trouvant déjà dans le réacteur) de trifluorométhyle benzène (quantité à ajuster pour que l'agitation du réacteur mette en mouvement ce solvant), porté à 100-110°C, on introduit progressivement au moyen de 2 tubes plongeurs dont l'orifice est situé à proximité de la turbine d'agitation, d'une part la solution de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle dans environ 5,5 molécules d'acide fluorhydrique et d'autre part le chlore.

La quantité de 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle introduite est de 1 mole.

La quantité de chlore correspond à 2,2 à 2,5 équivalents molaires par rapport au 4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle.

Le réacteur étant maintenu ouvert, la pression à laquelle est soumis le milieu réactionnel est la pression atmosphérique, l'HF et l'acide chlorhydrique étant éliminés du réacteur au fur et à mesure de leur libération.

A la fin de l'addition du chlore, le milieu réactionnel est encore agité à 110°C pendant 15 mn. L'analyse d'un aliquot de ce milieu réactionnel montre, par chromatographie en phase gaz, la présence unique de 4-trifluorométhyle-2,6-dichlorophényle isocyanate.

Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange d'eau et de glace (environ 500 ml). Une extraction par du dichlorométhane (environ 500 ml), suivie d'une élimination du solvant par distillation, permet d'obtenir 233 g d'une huile dont l'analyse par CPG montre la présence fortement majoritaire de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline.

**Exemple 7 : Chloration-fluoration in situ du 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate :**

Sur un pied (c'est-à-dire une masse se trouvant déjà dans le réacteur) d'acide fluorhydrique (10 à 15 équivalents molaires par rapport au 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate) à 20°C, on introduit progressivement au moyen de 2 tubes plongeurs dont l'orifice est situé à proximité de la turbine d'agitation, d'une part le 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate, et d'autre part le chlore (2,2 à 2,5 équivalents par rapport au 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate).

Au cours des additions, ou au plus tard à la fin des additions, le milieu réactionnel est chauffé avec une rampe de température jusqu'à 110°C. La pression du réacteur est régulée de telle façon que l'acide chlorhydrique formé distille et que l'acide fluorhydrique soit rétrogradé via un condenseur dans le réacteur.

Après 30 mn à 110°C, une analyse par chromatographie phase gaz montre la présence majoritaire de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle-phényle fluorure de carbamoyle et/ou isocyanate. Le traitement classique aqueux permet d'obtenir la 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline.

**Exemple 8 : Chloration-fluoration-hydrolyse in situ du 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate :**

Sur un pied (c'est-à-dire une masse se trouvant déjà dans le réacteur) d'acide fluorhydrique (10 à 15 équivalents molaires par rapport au 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate) à 20°C, on introduit progressivement au moyen de 3 tubes plongeurs dont l'orifice est situé à proximité de la turbine d'agitation, d'une part le 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate, d'autre part le chlore (2,2 à 2,5 équivalents par rapport au 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate), et enfin l'eau (1,2 équivalent molaire par rapport au 4-trichlorométhyle-phényle isocyanate).

Au cours des additions, ou au plus tard à la fin des additions, le milieu réactionnel est chauffé avec une rampe de température jusqu'à 110°C. La pression du réacteur est régulée de telle façon que l'acide chlorhydrique formé distille et que l'acide fluorhydrique soit rétrogradé via un condenseur dans le réacteur.

Après 30 mn à 110°C, une analyse par chromatographie phase gaz montre la présence majoritaire de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline. Un traitement classique permet d'obtenir la 2,6-dichloro-4-trifluorométhyle aniline.

## REVENDICATIONS

- 5 1. Procédé de synthèse d'une aniline chlorée sur le noyau et comportant au moins un atome de carbone d'hybridation  $sp^3$  à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor, caractérisé par le fait qu'il comporte l'étape de mise en contact avec un agent chlorant, d'une aniline fluorocarbonylée (c'est-à-dire un N-arylfuorure de carbamoyle) précurseur de l'aniline  
10 chlorée, cette réaction étant menée dans un milieu fluorhydrique susceptible d'échanger le chlore et le fluor en position benzylique ou sur un carbone porteur d'un chalcogène, ledit contact étant mené à une température au moins égale à 50°C.
- 15 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que ladite réaction est menée à une température comprise entre 70°C et 150°C, avantageusement entre 70 et 120°C.
- 20 3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que la réaction est menée sous pression atmosphérique ou sous pression supérieure à la pression atmosphérique avantageusement sous pression autogène.
- 25 4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'on introduit le chlore progressivement par barbotage dans le milieu.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que l'on introduit le chlore de manière que le milieu reste toujours chlorant.
- 30 6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que dès que le barbotage de chlore cesse, on refroidit brutalement le mélange réactionnel.
- 35 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que ledit refroidissement est réalisé, au moins partiellement, par élimination de l'acide fluorhydrique sous pression réduite.

8. Procédé de synthèse d'un N-phénylpyrazole dichloré, en position ortho-ortho' du pyrazole, et portant en position para un groupe électroattracteur, avantageusement un atome de carbone d'hybridation  $sp^3$  à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor, caractérisé par le fait qu'il
- 5 comporte une étape d'une aniline chlorée selon la revendication 1.

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D, A	FR 2 547 812 A (RHONE POULENC SPEC CHIM) 28 décembre 1984 (1984-12-28) * page 3, ligne 15 - page 4, ligne 37 * * exemple 1 *	1-8	C07C211/46 C07D231/12
A	US 5 145 958 A (KISSENER WOLFRAM ET AL) 8 septembre 1992 (1992-09-08) * colonne 1, ligne 55 - colonne 2, ligne 14 * * exemple 1 *	1-8	
A	US 5 471 002 A (APPEL WOLFGANG ET AL) 28 novembre 1995 (1995-11-28) * colonne 2, ligne 12 - colonne 3, ligne 7 *	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07C C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
7 mars 2001		O'Sullivan, P	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			



(User: esther) 22.04.2005 at 11:11:16

Esther Keil  
BASF-AG  
GVW/G  
C 6

46294  
52182

L I E F E R S C H E I N    Kunde Nr.    Auftrag    Datum    Seite  
Nr. LP030973700000001    00esther    I0309737/patinet.737    22 Apr 2005    001  
(User: esther) 22.04.2005 at 11:11:16

Bestelldatum: 22.04.2005    Bestellzeichen: -----

Pos.Nr.	Lfd.Nr.	Men	La	Art	Korr Code	Dokument	Seiten gedruckt	Inhalt	Seit-Ber.	Lieferform / evtl. Fehler
		001	FR	A1		02846325	0010	*Alle*		Druck
		001	FR	A1		02810665	0016	*Alle*		Druck

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**